

氏 名	菅 敏 樹
学 位 の 種 類	博士(医学)
学 位 記 番 号	甲 第 1101 号
学位授与の日付	平成28年 3 月10日
学 位 論 文 題 名	The clinical features of patients with a Y93H variant of hepatitis C virus detected by a PCR invader assay 「インベダー法による検出を行ったC型肝炎ウイルスY93H変異を有する患者の臨床的特徴」 Journal of Gastroenterology (in press)
指 導 教 授	吉 岡 健太郎
論 文 審 査 委 員	主査 教授 片 野 義 明 副査 教授 杉 岡 篤 教授 大 宮 直 木

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】

C型慢性肝炎患者の約7割を占めるジェノタイプ1b型に対しては、インターフェロン (IFN) とリバビリンの併用療法の著効率は低率であった。C型肝炎ウイルス (HCV) の非構造蛋白を直接阻害するDirect-acting antiviral agents(DAAs)とIFNとリバビリンとの3剤併用療法が行われるようになり、治療効果が向上した。さらに、2014年から始まったダクラタスビル (NS5A阻害剤、DCV)、アスナプレビル (NS3/4A阻害剤、ASV) の2種のDAAsの内服薬のみによるIFNフリー治療は、副作用も少なく、著効率は80%以上と向上した。しかし、HCVのNS5A領域にL31MやY93Hの耐性変異を有する患者では、著効率がそれぞれ25%と43%と低くなる。したがって、DCV/ASVのIFNフリー治療前にはNS5A領域の耐性変異検査が推奨されている。

【目的】

今回我々は、C型慢性肝炎患者において、HCVNS5A領域L31とY93の耐性変異の有無を検査し、耐性変異陽性患者の臨床的特徴を検討した。

【対象と方法】

2009年10月～2014年10月までに当院を受診したジェノタイプ1b型C型慢性肝炎患者201名を対象とした。78名がIFN未治療、123名が過去にIFNを含む治療を受けていた。遺伝子解析はヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認後、文書による同意を得て行った。Y93耐性変異はインベダー法によって測定し、変異ウイルスが20%以上検出された場合を陽性とした。

【結果】

Y93H陽性例は21.4%(43/201)であった。もう一つの耐性変異であるL31Mは4.6%に検出された。L31M陽性例は、陰性例と比べて有意な特徴はなかった。Y93H陽性例では、有意にHCV-RNA量が多かった(6.5±0.5 vs 6.1±0.7logIU/ml, p=0.0002)。また、IFN感受性決定領域 (IFN-sensitivity-determining region：ISDR、NS5A領域aa237-276)の変異例(1個以上のアミノ酸変異がある場合)が有意に多く(88.4% vs 71.7%, p=0.0251)、インターロイキン28B (*IL28B*)の一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP, rs8099917)のTT genotypeの割合が有意に多かった(91.7% vs 54.3%, p<0,0001)。Y93H耐性変異と独立して関連する因子を多変量解析するとHCV-RNA量[odds ratio(OR)3.72, 95% confidence interval(CI) 1.71-8.06, p=0.0009]とTT genotype(OR 7.45, 95% CI 2.11-26.4, p=0.0018)が有意な因子として選択された。

【考察】

Y93H陽性患者では、陰性患者に比べて、HCV-RNA量が有意に多く、*IL28B*SNPがTT genotypeの割合が有意に多かった。HCV-RNA量が多いことは治療効果を低くする要因ではあるが、*IL28B*SNPのTT genotypeはIFN治療の効果を高くする重要な因子である。つまり、Y93H陽性患者ではIFNフリー治療の効果は期待しにくい、IFNを含む治療の効果が期待できる。

【結語】

Y93H陽性患者ではIFNフリー治療の効果は期待しにくい、IFNを含む治療の治療効果が期待できると考えられた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本論文は、C型慢性肝炎患者においてC型肝炎ウイルス (HCV) のNS5A領域にY93H耐性変異を有する患者の臨床的特徴を検討し、これらの患者では新規治療法であるダクラタスビル (NS5A阻害剤)とアスナプレビル (NS3/4A阻害剤)によるインターフェロン (IFN) フリーの治療効果は低い、IFNを含む治療は高い治療効果が期待できることを示した。

201名のC型肝炎患者においてインベダー法で解析した結果、Y93H耐性変異陽性患者は21.4%に認め、ウイルス側の特徴としてウイルス量が多いこと、IFN感受性決定領域 (IFN-sensitivity-determing region：ISDR)の変異が多いこと、宿主側の特徴としてインターロイキン28B (*IL28B*)の一塩基多型(single nucleotide polymorphism：SNP)のTT genotypeが多いことを示した。これらISDR変異及び*IL28B* SNPのTT genotypeは高いIFN治療効果と関連する因子である。また、IFN治療歴の有無に分けて検討し、IFN治療歴に関わらず*IL28B* SNPのTT genotypeはY93H耐性変異に関連する重要な因子であることを示した。

NS5AはHCVの複製複合体の重要な構成分子であるだけでなく、自然免疫や宿主細胞の増殖にも関係しているが、本論文はY93H耐性変異は宿主のIFNシステムとの相互関係における適応変異の可能性を示唆するものである。

以上より、本論文は実臨床における個々の患者に対するテーラーメイド治療の参考になるものであり、学位に値するものと判断した。